



TRABALHO FINAL MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Edema de Reperfusão Pulmonar após Tromboendarterectomia Pulmonar

Case Report e Revisão de Literatura

João Pedro Freitas Gonçalves

Julho '2018



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Cardiologia

Edema de Reperfusão Pulmonar após Tromboendarterectomia Pulmonar

Case Report e Revisão de Literatura

João Pedro Freitas Gonçalves

Orientado por:

Dr^a. Maria Susana Robalo Martins

Julho '2018

Abstract PT

O Edema de reperfusão pulmonar é uma complicação da cirurgia de tromboendarterectomia pulmonar – a única intervenção potencialmente curativa da hipertensão pulmonar tromboembólica crónica. Aqui descreve-se um caso de um doente do sexo feminino, com 46 anos à data do diagnóstico, que inicia quadro de dispneia de esforço e síncope, cuja AngioTC do tórax revelou tromboembolismo pulmonar dos ramos segmentares e subsegmentares. Fez-se o diagnóstico de Hipertensão Pulmonar Tromboembólica crónica e foi submetida a Tromboendarterectomia Pulmonar com sucesso em Papworth, tendo complicado com lesão de reperfusão pulmonar precoce com reintervenção e lesão de reperfusão pulmonar tardia com regressão do quadro. Na discussão do presente caso, é abordada a Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica com os aspetos da apresentação clínica, diagnóstico e a terapêutica.

Palavras-Chave: Hipertensão; Pulmonar; Tromboembolismo; Crónico; Edema; Reperfusão

Este trabalho exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa

Abstract EN

Reperfusion pulmonary edema is a post-operative complication of the pulmonary thromboendarterectomy – the only potentially curative therapy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. In this work it is reported the case of a 46 years old, at the time of the diagnosis, female who starts with progressive dyspnea and syncope, whose computed tomographic pulmonary angiography revealed pulmonary thromboembolism of the segmental and subsegmental branches. The diagnosis of chronic thromboembolic pulmonary hypertension was established and she underwent a successful pulmonary thromboendarterectomy in Papworth. It complicated in an early reperfusion pulmonary edema with the need of reintervention and late reperfusion pulmonary edema. Clinical presentation, diagnosis and therapy are also discussed in the context of chronic thromboembolic pulmonary hypertension.

Keywords: Hypertension; Pulmonary; Tromboembolism; Chronic; Edema; Reperfusion

This work expresses the opinion of the author and not of the Faculty of Medicina of
Lisbon

Índice

Caso Clínico.....	7
Introdução	13
Etiologia.....	13
Apresentação Clínica.....	14
História	14
Exame Físico	14
Diagnóstico	15
Terapêutica	18
Tromboendarterectomia Pulmonar	18
Indicações e Preparação.....	18
Técnica Cirúrgica.....	20
Pós-operatório	21
Angioplastia pulmonar percutânea por balão	24
Transplante Pulmonar	24
Terapêutica Médica.....	24
Indicações e Resultados	24
Agradecimentos.....	28
Bibliografia	29

Caso Clínico

Doente do sexo feminino, natural da Ilha de Santiago em Cabo Verde, nascida em 1968, inicia quadro de cansaço, dispneia de esforço e alguns episódios de síncope de esforço em janeiro de 2014. Em abril nota aumento do volume e dor ao nível do membro inferior esquerdo. Pelo quadro de cansaço, dispneia de esforço e síncope é internada no Serviço de Medicina do Hospital Agostinho Neto em maio. Neste internamento realiza angio-TC do tórax que documentou tromboembolismo pulmonar dos ramos segmentares e subsegmentares da artéria pulmonar direita. É evacuada ao abrigo do acordo PALOP por IC classe III OMS secundária a TEP e inicia o acompanhamento no Hospital de Santa Maria na consulta de Hipertensão Pulmonar em outubro de 2014 com diagnóstico de HTP de grupo 4. Numa primeira abordagem realiza avaliação analítica, Ecocardiograma, AngioTC e TC Tóraco-abdomino-pélvica, Teste de marcha de 6 minutos e Cateterismo direito.

- Avaliação Analítica: Hb 13,6 g/dl. Estudo autoimunidade e coagulação normais. NT-proBNP 999. Serologias Virais negativas.
- Holter (26/12/2014): Ritmo de base sinusal com a frequência cardíaca variando entre 48 e 119 bpm, com a normal variação circadiana. Frequência média do registo de 73 bpm. Sístoles prematuras supraventriculares e ventriculares raras. Padrão de repolarização ventricular, apresentando infradesnívelamento do segmento ST basal com período de acentuação nos períodos de aumento da frequência cardíaca.
- Ecocardiograma (14-1-2015): Cavidades direitas dilatadas. Regurgitação tricúspide moderada/grave. Hipertensão pulmonar grave – PSAP estimada em +/- 110 mmHg
- Provas de Função Respiratória (15/01/2015): Obstrução Bronquiolar, sem resposta ao broncodilatador. Capacidade Vital Forçada (FVC) normal. Volume expiratório forçado no 1º segundo (FEV1) diminuído (75%). Relação FEV1/FVC normal.
- Cateterismo Direito (26/01/2015): Hipertensão Pulmonar grave (P sistólica 121 mmHg, P média 66mmHg). Pressão de encravamento capilar pulmonar normal

(11 mmHg). Pressão na aurícula direita não elevada (10 mmHg). Resistência arteriolar pulmonar 14,55 U Wood. Conclusão: Hipertensão pulmonar grave pré-capilar, sem evidência de shunt.

Em março de 2015 inicia a toma de sildenafil. No final do mês percorria 362 metros sem paragens na prova de marcha de 6 minutos.

- Cintigrafia V/Q 13/04/2015 – Estudo da perfusão pulmonar com múltiplas zonas de hipoperfusão subsegmentares em ambos os campos pulmonares, mais extensa ao nível dos lobos inferiores bilateralmente, mas sobretudo à direita. As alterações, contudo, não têm correspondência em alterações da ventilação, sendo compatíveis com tromboembolismo pulmonar múltiplo bilateral e extenso.
- A TC de Tórax (13/07/2015) - Não identificamos aumento das cadeias ganglionares nos territórios estudados. Dilatação do coração direito com importante refluxo para a veia cava inferior/veias supra-hepáticas. Dilatação do tronco comum da artéria pulmonar com 3,4 cm. Artéria pulmonar principal direita com 2,4 cm e artéria pulmonar principal esquerda com 2,5 cm. Em ramos lobares, segmentares e subsegmentares, envolvendo praticamente todos os lobos/segmentos, observam-se alterações da permeabilidade das artérias pulmonares traduzidas por oclusão/presença de imagens lineares hipodensas intra-luminais e defeitos de repleção com localização periférica. Marcada diminuição do calibre das artérias pulmonares em doente com extensas áreas de mosaico envolvendo por exemplo praticamente todo o lobo inferior direito, lobo superior do pulmão esquerdo e segmentos do restante parênquima pulmonar. Não há patologia pleural. Os espaços sub-frénicos estão livres. Conclusão: Doente com critérios imagiológicos de hipertensão pulmonar por extenso tromboembolismo pulmonar crónico com extensas áreas com marcada hipoperfusão pulmonar.

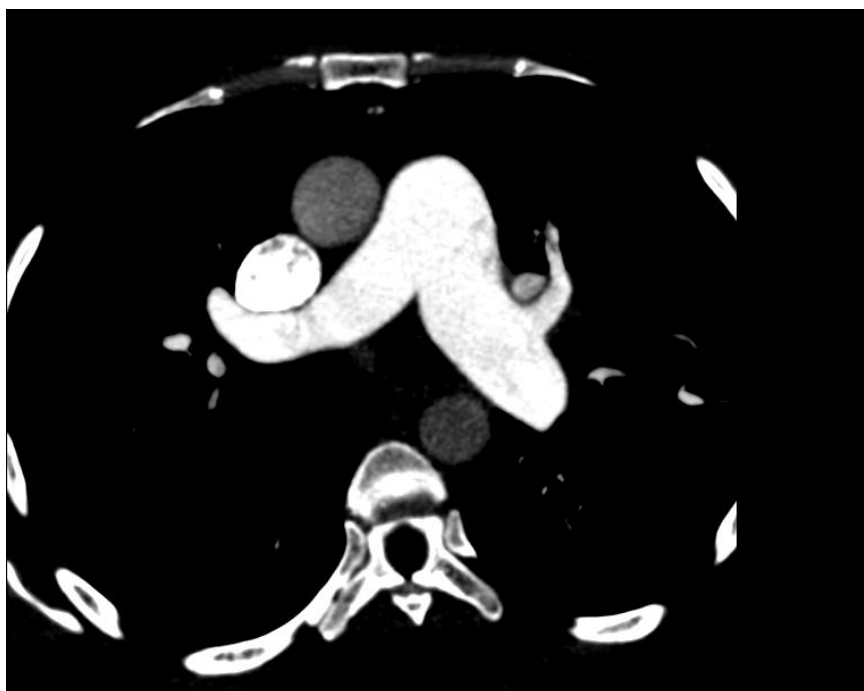


Figura 1 - TC Tórax (13/07/2015)

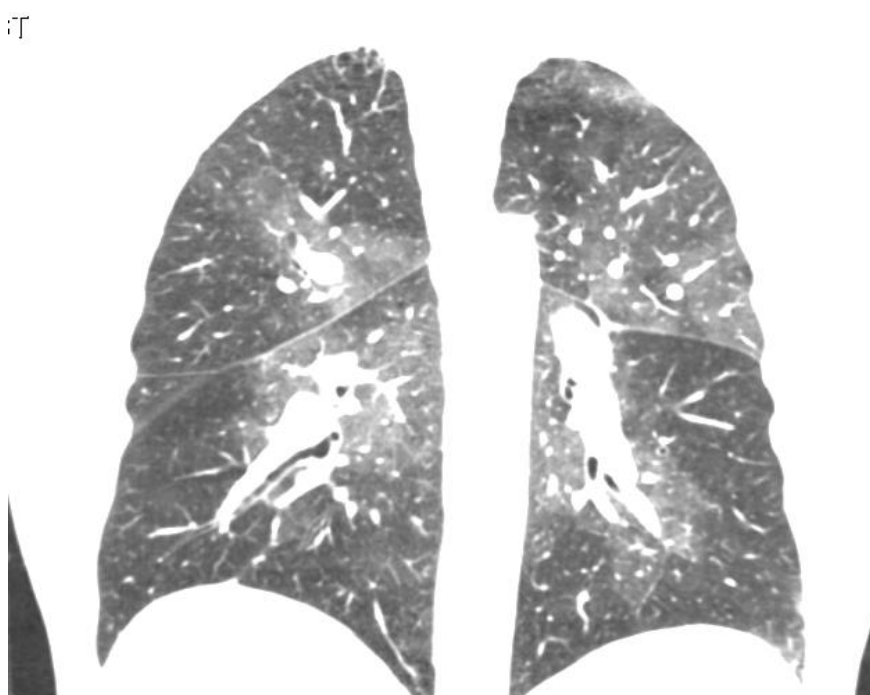


Figura 2 - TC Tórax (13/07/2015)

- Eletrocardiograma (25/11/2015) - Ritmo sinusal, 90 bpm, desvio do eixo de QRS para a direita e infradesnívelamento do segmento ST.

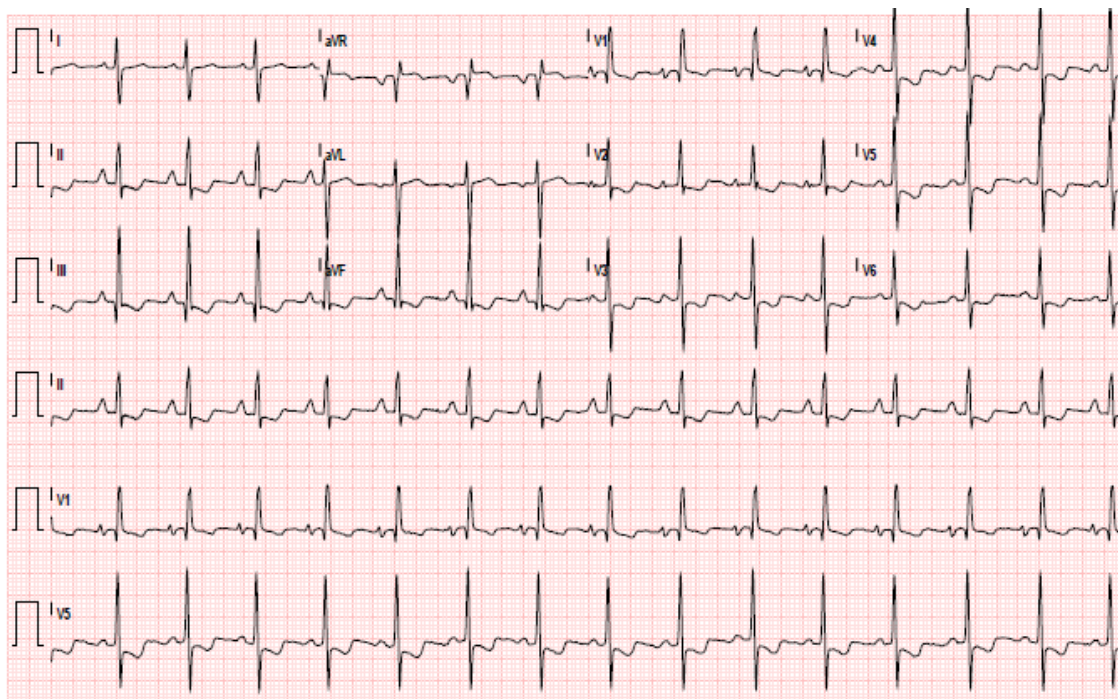


Figura 3 - Eletrocardiograma (25/11/2015)

Em maio é proposto a endarterectomia aguardando resposta do centro de referência. Decidiu-se substituir o Sildenafil pelo Riociguat. A introdução do Riociguat, em junho de 2015, em ambulatório, não foi tolerada por hipotensão sintomática. Decidiu-se então fazer titulação de dose de Riociguat em internamento sob monitorização. Doente é várias vezes internada para titulação.

Apesar da sintomatologia persistente, a doente não teve nenhum internamento neste período e foi submetida a Tromboendarterectomia Pulmonar a 6 de abril de 2016 em Papworth, Cambridge. A cirurgia decorreu sem intercorrências e com êxito. O pós-operatório complicou com lesão de reperfusão, necessitando de CPAP alguns dias após extubação, e tamponamento cardíaco com necessidade de re-intervenção a 10 do mesmo mês. Teve alta no dia 22, voltou a Portugal, regressando ao domicílio. No dia seguinte recorre ao SU por cansaço e dispneia, apresentando-se estável hemodinamicamente - a Gasimetria arterial revelou insuficiência respiratória grave.

Admitiu-se o diagnóstico de tromboembolismo pulmonar, embora se tivesse considerado remota essa hipótese. Tratava-se de uma doente submetida recentemente a PEA, sujeita a viagem de aviação, à admissão com INR supra-terapêutico e apresentando quadro de marcada hipoxemia e estabilidade hemodinâmica; a carga trombótica previsível para condicionar tal repercussão a nível da função respiratória seria manifesta na forma de instabilidade hemodinâmica.

- TC de Tórax (23/04/2016) - Calibre aumentado do tronco comum da artéria pulmonar (31mm), coexistindo dilatação do ramo principal esquerdo (28mm), bem como dos ramos arteriais pulmonares lobares e segmentares de forma difusa, associando-se a uma dilatação das câmaras cardíacas direitas, com aumento da habitual relação VD/VE. Estes aspectos são compatíveis com o diagnóstico de hipertensão pulmonar. Atualmente documenta-se a presença de trombos ocluindo ramos subsegmentares do segmento posterior do lobo superior direito, não observados no estudo prévio de 13/07/2015, bem como defeito linear no ramo segmentar anterior do lobo superior direito. Persiste oclusão de ramos periféricos distais de forma dispersa. Observam-se várias áreas de condensação nos lobos inferiores e inferiores de ambos os pulmões, com broncograma aéreo coexistindo densificação em vidro despolido envolvente das mesmas e também no lobo médio. Parece-nos existir um pequeno defeito de repleção endoluminal que poder corresponder a trombo na vertente superior do apêndice auricular direito, a enquadrar com dados do ecocardiograma. Sinais de esternotomia, observando-se área de densificação retroesternal (hematoma?) com diâmetro AP de 2.6cm, no mediastino anterior e superior condicionando ligeira moldagem da vertente distal da crossa do tronco venoso braquiocéfálico esquerdo. Pequena quantidade de líquido em banda (pericárdico?/ extra-pericárdico?), no plano do apêndice xifoideu e posteriormente a este. Sem sinais de derrame pleural.

A situação clínica e as imagens de angio-TC foram revistas e discutidas com Papworth e admitiu-se lesão de reperfusão pulmonar tardia.

A doente evoluiu favoravelmente em termos clínicos com posterior extubação, sem necessidade de oxigénio, com classe funcional II OMS. Antes da alta realizou AngioTC de controlo.

- TC de Tórax (11/05/2016) - Ligeira redução da área de densificação no compartimento mediastínico antero-superior infrajacente a cicatriz de esternotomia e que relacionamos com involução dos achados pós cirúrgicos. Cone da artéria pulmonar com dimensões no limite superior da normalidade (cerca de 3cm). Documentam-se alguns defeitos de repleção da árvore arterial pulmonar com morfologia linear e não oclusivo no segmento anterior do lobo superior direito e com oclusão do ramo do segmento posterior do lobo superior direito, admitindo-se também oclusão de alguns ramos periféricos, distais bilateralmente. Continua a admitir-se heterogeneidade na opacificação pelo contraste do apêndice auricular direito de difícil avaliação por TC e a integrar com elementos clínicos. Restantes estruturas vasculares mediastínicas com calibre mantido e contornos regulares. Sem valorizáveis imagens de derrame pleural. Importante melhoria radiológica das áreas de consolidação de ambos os campos pulmonares documentando-se apenas pequenas áreas de densificação em vidro despolido. Mínima quantidade de derrame pericárdico anterior.

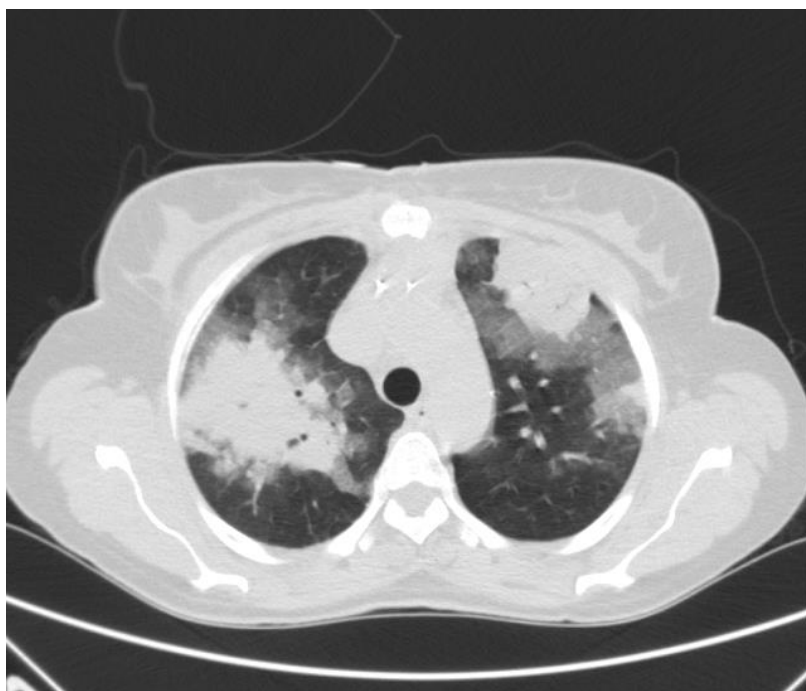


Figura 4 - TC Tórax (11/05/2016)

Introdução

Hipertensão Pulmonar é definida como uma Pressão Arterial Pulmonar média (PAPm) acima dos 25 mmHg e é dividida em 5 grupos que partilham achados patológicos, características hemodinâmicas e conduta terapêutica semelhantes. A Hipertensão Pulmonar Tromboembólica Crónica (CTEPH) representa o 4º grupo desta classificação.¹ É uma doença vascular pulmonar causada por obstrução crónica dos ramos da artéria pulmonar, secundária a episódios de embolia pulmonar aguda, sem resolução completa do quadro, com formação de fibrose e remodelação dos vasos pulmonares.^{2,3}

Maior parte dos doentes com CTEPH tinham sido diagnosticados previamente com Tromboembolismo Pulmonar Agudo (TEP). No entanto, um quarto não apresentava história de evento Trombose Venosa Profunda. Não é clara a percentagem de doentes que após um episódio de TEP desenvolve CTEPH.⁴ A verdadeira incidência da CTEPH não é conhecida, mas estima-se que esteja entre 1 e 5% nos doentes que sobreviveram a um TEP.⁵⁻⁹ Um estudo clínico realizado em Portugal estimou que a população portuguesa tem uma incidência de 1,1 casos por milhão.¹⁰

Etiologia

Não se sabe ao certo o porquê de certos pacientes com TEP desenvolverem CTEPH e outros não.¹¹ Diversos estudos sugerem que um estado hipercoagulativo subjacente pode ser responsável nalgumas pacientes.

Um estudo observacional, que incluiu 122 doentes com CTEPH e 82 controlos saudáveis, encontrou que níveis elevados de fator VIII (definido como >230 UI/dL) eram mais comuns entre doentes com CTEPH que nos controlos (41 % versus 5%).¹² Os níveis continuaram elevados após tromboendarterectomia. Estes achados foram suportados por um estudo observacional maior que seguiu 360 doentes com tromboembolismo venoso durante uma média de 30 meses.¹³ Os pacientes cujos níveis de fator VIII estavam acima do percentil 90 (>234 UI/dL) tiveram um risco aumentado

de tromboembolismo venoso recorrente comparado com os pacientes com níveis mais baixos (37% versus 5%)¹²

Outro marcador pro-trombótico, anticorpos antifosfolípido, foi identificado entre 10 e 20% dos doentes com CTEPH.^{12,14,15}

Apresentação Clínica

Não existem sinais e sintomas específicos da CTEPH. Mais comumente os doentes apresentam dispneia progressiva, fadiga e intolerância ao exercício. Poderão, em fases mais avançadas, apresentar sintomas e sinais de disfunção ventricular direita, como angina de peito, síncope e edema periférico. Por esta falta de especificidade, o diagnóstico precoce é complicado, com uma média de tempo de 14 meses entre o início dos sintomas e o diagnóstico em centros especializados.¹⁶ Muitas vezes os sintomas são atribuídos à idade, ansiedade ou outros problemas cardiovasculares.

História

Em todos os doentes com hipertensão pulmonar deve-se considerar o diagnóstico de CTEPH. Deve-se procurar história de tromboembolismo venoso, apesar de poder estar ausente. Muitos pacientes apresentam história de tromboembolismo venoso meses a anos antes do estabelecimento do quadro.

Pacientes mais ativos têm tendência a sentir-se mais afetados pela dispneia e a intolerância ao exercício, daí ser mais simples o diagnóstico neste grupo em comparação com os sedentários.

Exame Físico

Após uma colheita exaustiva da história clínica, deverá ser executado o exame físico. Poderemos encontrar achados subtis, tais como impulso paraesternal esquerdo, diminuição do desdobramento do segundo som cardíaco (S2) e acentuação do componente pulmonar do segundo som cardíaco (P2). À medida que a doença avança e estabelece-se insuficiência ventricular direita, os doentes podem apresentar distensão

venosa jugular, desdobramento fixo de S2, S3, regurgitação tricúspide, hepatomegália, ascite, acrocianose e edema periférico.¹⁷

Diagnóstico

A CTEPH raramente é o diagnóstico mais considerado pelos médicos na presença da sintomatologia inespecífica previamente descrita. Como tal, os doentes são submetidos a exames dirigidos ao diagnóstico de outras patologias cardíacas e pulmonares – ecocardiografia, radiografia de tórax e testes de função pulmonar – que muitas vezes sugere hipertensão pulmonar.

A ecocardiografia é vastamente usada como ferramenta inicial de diagnóstico. Apesar de não ser específica para CTEPH, é sensível à deteção de hipertensão pulmonar e disfunção ventricular direita, permitindo a exclusão de patologias cardíacas que causem hipertensão pulmonar. Hipertensão pulmonar juntamente com disfunção ventricular direita deve aumentar a suspeição de CTEPH num doente com uma história compatível. Falta de sinais ecocardiográficos de sobrecarga ventricular direita, juntamente com níveis de *N-terminal pro-brain natriuretic* (NT-proBNP), quase que excluem hipertensão pulmonar significativa¹⁸. Achados ecocardiográficos frequentes incluem: dilatação, hipertrofia e hipocinésia ventricular direita; dilatação auricular direita; aumento da sobrecarga ventricular direita, sugerida pelo desvio do septo interventricular para o ventrículo esquerdo durante a sístole; e regurgitação tricúspide. O gradiente do jato regurgitante tricúspide fornece uma estimativa da pressão arterial pulmonar sistólica. Em casos raros, poderão ser visualizados trombos pulmonares arteriais proximais.

Na radiografia de tórax poder-se-á não encontrar qualquer alteração. No entanto, é possível apresentar áreas de hiperperfusão ou hipoperfusão com aumento ou assimetria do calibre das artérias pulmonares centrais. Nalguns pacientes, esse aumento tem sido erroneamente interpretado como adenopatia hilar. A silhueta cardíaca pode refletir aumento flagrante da aurícula e do ventrículo direitos. Frequentemente, a presença de hipertrofia e aumento do ventrículo direito só são visualizados, numa incidência de perfil, pela invasão do espaço retroesternal.¹⁹

Nas provas de função respiratória maior parte dos doentes tem diminuição na capacidade de difusão do monóxido de Carbono (DLCO), que é desproporcional em relação a restantes achados espirométricos. Um ligeiro padrão restritivo ou obstrutivo por vezes está presente, apesar da espirometria ser frequentemente normal. O padrão restritivo poderá estar relacionado com processos cicatriciais parenquimatosos.²⁰

Assim que se diagnostica a hipertensão pulmonar, o doente deverá ser submetido à avaliação de CTEPH. A suspeita deve ser alta, principalmente se se encontrar história de tromboembolismo venoso. Apesar da pouca eficácia no TEP, a cintigrafia de Ventilação-Perfusão pulmonar (V/Q scan) é o exame complementar de diagnóstico preferido. Quando comparada com a Angiografia por Tomografia Computadorizada (AngioTC), a V/Q scan teve sensibilidade superior a 96% na deteção de CTEPH, ao passo que a AngioTC teve 51%.²¹ Uma V/Q scan normal consegue excluir o diagnóstico de CTEPH e tem a capacidade de diferenciar a hipertensão pulmonar dos grandes vasos (ex: CTEPH, sarcoma da artéria pulmonar) da dos pequenos vasos (ex: o grupo 1 – hipertensão arterial pulmonar [PAH]). Doentes com CTEPH têm um ou mais defeitos segmentares, ou defeitos ainda maiores, ao passo que doentes com PAH normalmente têm V/Q scans normais ou achados caraterísticos de defeitos subsegmentares.²²

A V/Q scan não é perfeita e frequentemente subestima a extensão da obstrução vascular.²³ Canais que passam através de lesões obstrutivas centrais ou fluxo parcial à volta destas (resultante de um complexo padrão de recanalização e organização do trombo) permitem ao agente radioativo chegar à periferia do pulmão, sobrestimando a perfusão de áreas hipoperfundidas, dependendo na distribuição do fluxo. Para além disto, existem outras doenças pulmonares hipertensivas que podem estar associadas a grandes defeitos ou defeitos segmentares de perfusão. Nestas incluem-se o sarcoma da artéria pulmonar, doença veno-oclusiva pulmonar, mediastinite fibrosante, vasculite dos grandes vasos pulmonares e compressão extrínseca dos vasos pulmonares (arterial ou venosa).

Quando a V/Q scan sugere CTEPH, temos ao nosso dispor a angiografia pulmonar e o cateterismo do coração direito para complementar o diagnóstico. Ambos

os exames são indicados para confirmar e quantificar a hipertensão pulmonar, excluir diagnósticos diferenciais e definir a acessibilidade cirúrgica da lesão obstrutiva. Permitem ainda confirmar que uma componente da elevação da resistência vascular pulmonar, deve-se a doença cirurgicamente acessível, e não de um trombo distal, uma arteriopatia secundária ou hipertensão pulmonar venosa.²⁴ Normalmente estes dois exames são realizados em conjunto, reduzindo assim o risco e a inconveniência para o paciente.

Para além de ajudar no procedimento da angiografia pulmonar, o cateterismo cardíaco direito fornece informação prognóstica precisa, que pode ser usada para avaliar a resposta à terapêutica vasodilatadora. Uma redução na pressão da artéria pulmonar, após administração de um vasodilatador (óxido nítrico inalado), pode ser indicativa de aumento da sobrevida a longa-prazo de pacientes com CTEPH, que são submetidos a tromboendarterectomia pulmonar.²⁵ A PAPm ≥ 25 mmHg, pressão de encravamento pulmonar ≤ 15 mmHg e resistência vascular pulmonar (PVR) > 2 unidades de Wood confirmam o diagnóstico de CTEPH, na presença obstruções tromboembólicas crónicas ou organizadas. É essencial correlacionar os valores hemodinâmicos inferidos no cateterismo cardíaco direito com as obstruções visualizadas.²

Os achados angiográficos na CTEPH diferem dos defeitos intraluminais vistos num TEP. Existem cinco padrões descritos: lesão estenosante em anel, lesão em rede, lesão subtotal, lesão oclusiva total e lesão tortuosa.²⁶

Temos outros meios complementares de diagnóstico alternativos à nossa disposição - AngioTC e a Ressonância Magnética (RM).

A AngioTC tem a vantagem de ser uma técnica não invasiva, de cortes transversais, com uma resolução espacial próxima à angiografia pulmonar convencional. Podemos visualizar hipertrofia ventricular direita, material tromboembólico dentro das artérias pulmonares dilatadas, fluxo colateral nas artérias brônquicas e atenuação do mosaicismo parenquimatoso pulmonar.²⁷ Num estudo observacional que avaliou 55 pacientes, com suspeita de CTEPH, foram detetados êmbolos centrais pulmonares com a mesma precisão em ambas as técnicas. No entanto,

a doença segmentar foi detetada com maior segurança com a angiografia pulmonar convencional.²⁸

A AngioTC pode complementar a informação adquirida na V/Q scan, ao providenciar mais informação sobre a localização anatômica e a acessibilidade cirúrgica. Assim como a V/Q scan, a AngioTC pode subestimar a extensão da obstrução vascular.

Apesar da limitada acessibilidade e elevado custo, a RM é uma técnica não invasiva, sem exposição a radiação, que oferece algum potencial no diagnóstico de CTEPH. Permite a avaliação morfológica, anatômica e funcional do coração e da circulação pulmonar. Um estudo submeteu 78 doentes a RM contrastada com gadolínio. Comparada com V/Q scan e a AngioTC, a RM teve uma sensibilidade (92, 94 e 96, respetivamente) e especificidade (92, 98 e 90, respetivamente) comparáveis para o diagnóstico de CTEPH. Mais estudos que comparem diretamente a RM com outros métodos complementares de diagnóstico, terão de ser realizados antes que a possamos usar rotineiramente como meio diagnóstico de CTEPH.²⁹

Terapêutica

A terapêutica mais eficaz é a cirurgia por Tromboendarterectomia pulmonar. A terapêutica médica não é curativa e os seus efeitos são relativamente modestos, sendo indicada em poucos casos.

O primeiro passo é anticoagular estes pacientes para prevenir trombose *in situ* da artéria pulmonar e tromboembolismo venoso recorrente.³

Tromboendarterectomia Pulmonar

Indicações e Preparação

A Tromboendarterectomia é o único tratamento potencialmente curativo. Avaliar os doentes para a cirurgia é o passo seguinte à anticoagulação. Mesmo doentes com

sintomatologia leve e alterações hemodinâmicas ligeiras devem ser submetidos a avaliação, porque a cirurgia precoce pode prevenir o desenvolvimento de vasculopatia irreversível. A decisão para avançar com a cirurgia é baseada em quatro critérios: acessibilidade cirúrgica do trombo; a presença de anormalidades ventilatórias ou hemodinâmicas; comorbilidades e risco cirúrgico; e a vontade e motivação do paciente para ser submetido ao procedimento.³⁰

Esta cirurgia só consegue remover trombos que estejam nas artérias pulmonares centrais, lobares ou segmentares. Obstruções mais distais não podem ser removidas. Normalmente, os pacientes são submetidos a angiografia pulmonar para definir a extensão e a localização da obstrução. Assim que a distribuição tromboembólica é definida, o médico avança para a cirurgia se as obstruções proximais, passíveis de remoção, são em proporção suficiente para a redução da resistência vascular pulmonar. Caso a maioria dos trombos seja distal, inoperável, ou exista uma vasculopatia irreversível, a ressecção poderá não ter qualquer impacto.³¹ Esta é uma decisão crucial, já que o sucesso cirúrgico correlaciona-se positivamente com a diminuição da RVP. Em contraste, falência na diminuição da RVP está associada a resultados desfavoráveis, tais como: incapacidade de realizar descontinuação do bypass cardiopulmonar, instabilidade hemodinâmica pós-cirúrgica precoce, morte pós-cirúrgica precoce e resultados pobres a longo prazo, particularmente em pacientes com hipertensão pulmonar grave e disfunção ventricular direita.^{31,32}

No que concerne ao segundo critério de decisão cirúrgica, maior parte dos doentes que estão a ser considerados para cirurgia têm anormalidades hemodinâmicas graves em repouso (RVP entre 600 e 1200 dynes-dec/cm⁵).³⁰ Contudo, anormalidades menos graves em repouso (RVP >300 dynes-dec/cm⁵) poderão garantir consideração para cirurgia, dado o potencial para a progressão da alteração hemodinâmica e o desenvolvimento de uma vasculopatia irreversível. Na ausência de alterações hemodinâmicas substanciais em repouso, a cirurgia deve ser considerada nas seguintes situações³⁰:

- Aumento considerável da hipertensão pulmonar com o exercício ligeiro. Isto sugere que a pressão arterial pulmonar e a carga de trabalho do ventrículo direito

irão aumentar significativamente durante as atividades da vida diária, resultando, *a posteriori*, em hipertensão pulmonar progressiva, mesmo em repouso.

- Intolerância significativa ao exercício, devido ao aumento do espaço morto e exigências ventilatórias altas, sem alterações hemodinâmicas substanciais, especialmente aqueles em que uma única artéria pulmonar está envolvida.

A colocação de um filtro na veia cava inferior deve ser considerada antes da cirurgia, dado o risco de recorrência de embolia a longo prazo, especialmente no pós-operatório, em que complicações hemorrágicas podem contraindicar a administração de anticoagulantes, mesmo profilaticamente. A angiografia coronária também deve ser considerada no pré-operatório para doentes com risco de doença arterial coronária. A cirurgia de bypass coronário, se necessária, pode ser efetuada em simultâneo com a endarterectomia, sem risco cirúrgico adicional.³⁰

Técnica Cirúrgica

A Tromboendarterectomia Pulmonar envolve uma esternotomia mediana, bypass cardiopulmonar e períodos de paragem circulatória hipotérmica profunda. A esternotomia mediana permite o acesso às artérias pulmonares, assegura uma remoção mais completa do material obstrutivo e diminui a probabilidade de disrupção do fluxo arterial brônquico colateral. A disseção das artérias pulmonares acontece por via pericárdica e a cavidade pleural não é abordada.

O bypass cardiopulmonar, com períodos de paragem circulatória hipotérmica, providencia um campo cirúrgico sem sangue, essencial para disseções lobares e segmentares meticolosas. Períodos de paragem circulatória estão limitados a 20 minutos cada (em regra, um cirurgião experiente, consegue realizar uma endarterectomia unilateral neste tempo).

A Tromboendarterectomia Pulmonar não se assemelha, de todo, com a embolectomia pulmonar aguda. A neoíntima não é facilmente reconhecível numa doença tromboembólica crónica, sendo necessária uma verdadeira endarterectomia. Isto requer uma disseção cuidadosa entre material crónico endotelizado e a íntima nativa.

Pós-operatório

O período pós-cirúrgico pode ser complexo, sendo necessário assegurar monitorização e gestão terapêutica adequadas. O foco inicial prende-se com a minimização do consumo de oxigénio sistémico, otimização da pré-carga ventricular direita e suporte inotrópico apropriado.³³

Os doentes que possuem CTEPH são mantidos em anticoagulação para o resto da vida.³⁴ Esta terapia é iniciada no pré-operatório e finalizada no pós-operatório.

As **complicações** cirúrgicas podem ser comuns a outras cirurgias cardiotorácicas (arritmias, atelectasias, infeção da ferida, derrame pericárdico e delírio). Poderão ocorrer ainda duas complicações com prejuízo significativo para as trocas gasosas: roubo arterial pulmonar e edema pulmonar de reperfusão.

O roubo arterial acontece em cerca de 70% dos pacientes que são submetidos à cirurgia. Refere-se à redistribuição, no pós-operatório, do fluxo arterial pulmonar a partir de segmentos bem perfundidos para segmentos endarterectomizados, com subsequente *mismatch* de ventilação-perfusão e hipoxemia.³⁵ Apesar de não ser completamente compreendido, o mecanismo provável é a existência de um diferencial de resistências na vascularização pulmonar após a cirurgia. Após terapêutica de suporte hospitalar (oxigénio suplementar, ventilação mecânica), esta complicação resolve-se na maior parte dos doentes, após 2 semanas da alta, sem ser necessário oxigénio suplementar.³⁶

O edema pulmonar de reperfusão, que ocorre aproximadamente em 30 % dos doentes, é um tipo de edema pulmonar de alta permeabilidade (não cardiogénico).^{37,38} Tipicamente acontece em áreas do pulmão das quais trombos proximais foram removidos. Poderá surgir passadas 72 horas da cirurgia e varia na gravidade. As suas manifestações vão desde ligeira hipoxémia pós-operatória até edema hemorrágico pulmonar agudo resultando em morte. Oxigenação veno-venosa por membrana extracorpórea, poderá ser necessária, em pacientes cuja gestão médica otimizada (diurese, estratégia ventilatória protetiva) é insuficiente para providenciar oxigenação adequada.

Prever os doentes que desenvolverão edema pulmonar é difícil. Num estudo em que os doentes foram submetidos a angioplastia pulmonar transluminal percutânea (PTPA), como terapia de CTEPH, foi desenvolvido um score preditor de Edema Pulmonar – Pulmonary Edema Predictive Scoring Index (PEPSI). PEPSI é uma medida da mudança no fluxo arterial pulmonar antes e depois da PTPA.³⁹ Um score de PEPSI alto (valor cut-off de 35.4) foi associado a um risco aumentado de edema de reperfusão. Este score necessita de ampla validação antes de poder ser usado na predição de risco de edema, pós PTPA ou pós endarterectomia.

A abordagem de tratamento do edema pós-tromboendarterectomia pulmonar é de suporte (oxigénio suplementar, ventilação mecânica e, ocasionalmente, anticoagulação), apesar de alguns *case report* e pequenos *case series* sugerirem que óxido nítrico pode ser vantajoso.^{38,40,41} Julga-se que o óxido nítrico inalado promova a dilatação dos vasos que perfundem um alvéolo adequadamente ventilado, melhorando o rácio ventilação-perfusão e reduzindo a gravidade da hipoxemia.

Edema pulmonar de reperfusão e roubo arterial pulmonar podem ocorrer em conjunto. Nesta situação, a hipoxemia pode ser particularmente grave, pois o fluxo de sangue pulmonar é direcionado para áreas edematosas, não complicadas, que contribuem para uma troca gasosa ineficaz.

Hipertensão pulmonar residual após cirurgia poderá ser uma indicação para terapêutica médica.⁴²

A repetição da cirurgia tem sido realizada com sucesso em pacientes que tinham sido submetidos a uma endarterectomia unilateral ou que tiveram obstrução vascular pulmonar recorrente. A morbilidade e mortalidade da segunda cirurgia é comparável ao primeiro procedimento, mas a melhoria na hemodinâmica é menos significativa.⁴³

Resultados

A mortalidade **peri-operatória** tem vindo a diminuir entre os pacientes que são submetidos a cirurgia ao longo dos anos, segundo vários estudos observacionais.^{42,44} Um estudo dinamarquês demonstrou uma baixa mortalidade intra-hospitalar de 2.5% entre 2011 e 2016.⁴⁵ O edema de reperfusão pulmonar e a falência ventricular direita, devido a hipertensão pulmonar residual, são as causas mais frequentes de morte.³⁰

Paragem cardíaca, falência multiorgânica, hemorragia mediastínica incontrollável, sépsis e hemorragia pulmonar maciça também podem ocorrer. A melhoria hemodinâmica poder ser significativa e imediata após a tromboendarterectomia, com marcada redução nas pressões arteriais pulmonares e na resistência vascular pulmonar.^{30,46-48} Num estudo, a redução média da resistência vascular pulmonar foi quase de 70% e valores que variavam entre 200 e 350 dynes-dec/cm⁵ eram frequentemente alcançados.⁴⁹ A melhoria hemodinâmica está associada à melhoria dos sintomas e dos sinais físicos. A ecocardiografia demonstra uma diminuição no tamanho das câmaras cardíacas direitas, normalização do septo interventricular e diminuição ou resolução da regurgitação tricúspide.⁵⁰⁻⁵²

A mortalidade a **longo-prazo** é baixa em doentes que sobrevivem 3 meses após a cirurgia. Num estudo observacional que seguiu 137 doentes, apenas 6 (4%) morreram por causas relacionadas com CTEPH durante os 4 anos de período de seguimento.⁵³ Num outro estudo em que 880 doentes foram submetidos à cirurgia, a sobrevida foi de 86% a 1 ano, 84% a 3 anos, 79% a 5 anos e 72% a 10 anos.⁵⁴ Poucas mortes foram devido a falência ventricular direita. No entanto, uma pressão pulmonar arterial média \geq 38 mmHg foi associada a uma pior sobrevida.

O tromboembolismo recorrente, que requer a repetição da endarterectomia, acontece em menos de 0,5% de todos os doentes.⁴³ Muitos doentes que desenvolvem doença tromboembólica recorrente tiveram uma gestão inadequada da anticoagulação e/ou não realizaram a colocação do filtro da veia cava inferior.

A melhoria hemodinâmica e sintomática geralmente persiste, segundo estudos que seguiram os pacientes até 1 ano.^{46,48} A melhoria a longo-prazo é muito provavelmente multifatorial: redução da pós-carga ventricular direita por diminuição da hipertensão pulmonar, resolução da anemia pós-cirúrgica e melhoria do *matching* ventilação-perfusão, à medida que o roubo arterial pulmonar se resolve. Maior parte dos doentes é classe funcional III ou IV da New York Heart Association (NYHA) antes da cirurgia e melhora para classe I ou II no pós-operatório.⁵⁵

Hipertensão pulmonar persistente ocorre entre 5 a 35% dos pacientes que é submetido à cirurgia,^{42,56-58} provavelmente por tromboembolos distais inesperados ou

vasculopatia irreversível.³⁰ É possível que pacientes com hipertensão pulmonar persistente consigam alcançar melhoria funcional e sobrevida equivalente àqueles em que esta não persiste.⁵⁸ Isto pode indicar que a redução na resistência vascular pulmonar é mais importante do que o valor final da mesma.³⁰

Angioplastia pulmonar percutânea por balão

Há informação limitada quanto ao potencial deste procedimento em pacientes com CTEPH inoperável.⁵⁹⁻⁶⁵ Este procedimento acarreta um risco significativo de edema pulmonar de reperfusão, embolia sistêmica e cerebral e perfuração pulmonar. Mais estudos serão necessários antes que se possa realizar este procedimento fora de centros especializados.

Transplante Pulmonar

Em doentes que tenham sido submetidos à cirurgia, com resultados hemodinâmicos inadequados e falha na terapia médica subsequente, e nos não candidatos a tromboendarterectomia pulmonar, dada a distribuição anatômica ou a extensão dos tromboembolismos, o transplante duplo pulmonar é uma alternativa cirúrgica.³⁰

Terapêutica Médica

O tratamento médico para CTEPH refere-se ao uso de vasodilatadores pulmonares e agentes remodeladores para diminuir a resistência vascular pulmonar e a pressão arterial pulmonar, melhorando os sintomas e sinais, como a capacidade de exercício e oxigenação. Esta terapêutica não é curativa e os seus efeitos são relativamente modestos, estando apenas indicada nalguns casos.

Indicações e Resultados

Poucas são as situações clínicas em que o tratamento médico pode ser indicado: não candidatos a cirurgia; resultados hemodinâmicos e funcionais subótimos após

cirurgia; e como ponte para a intervenção cirúrgica em doentes com hipertensão pulmonar grave e disfunção ventricular direita.^{3,30} As duas primeiras indicações têm evidência mais forte que suporte a sua eficácia.

A CTEPH e hipertensão arterial pulmonar idiopática partilham o uso do mesmo tratamento médico. Incluem fármacos das seguintes classes: prostanóides (epoprostenol, treprostinil, iloprostol), estimuladores da guanilato ciclase solúvel (riociguat), antagonistas do recetor de endotelina (bosentano, ambrisentano, macitentano) e inibidores da fosfodiesterase 5 (sildenafil, tadalafil, vardenafil).

Diversos estudos em doentes com CTEPH têm mostrado que os **antagonistas do recetor de endotelina**, principalmente o bosentano oral, melhoram os parâmetros fisiológicos, sintomas e a capacidade de exercício.⁶⁶⁻⁶⁹ No único ensaio aleatorizado controlado com placebo (BENEFiT), 157 doentes (classe funcional II a IV da OMS; ligeira a grave) com CTEPH inoperável (ou CTEPH persistente após cirurgia) foram atribuídos aleatoriamente para receber placebo ou bosentano oral por 16 semanas.⁶⁸ Quando comparado com o placebo, o bosentano foi associado a uma melhoria da resistência vascular pulmonar e do índice cardíaco. No entanto, não melhorou a capacidade de exercício nesta população.

Consistente com estes resultados, uma revisão sistemática de 10 estudos observacionais e do ensaio BENEFiT, concluiu que iniciar o bosentano na CTEPH inoperável foi associado a: aumento da capacidade de exercício, medida pela prova de marcha de 6 minutos (diferença média ponderada [DPM] de 35,9 metros; 95% IC 33.6-38.2); diminuição da pressão da artéria pulmonar (DPM de 2,62 mmHg; 95% IC 2.44-2.8); e aumento do índice cardíaco (DPM de 0,23 L/min/m²; 95% CI 0.22-0.25 L/min/m²).⁶⁷

A segurança e viabilidade do macitentano também foi relatada no ensaio MERIT-1.⁶⁹ No entanto, são necessários mais estudos com resultados significativos.

O Riociguat é um **estimulador da guanilato ciclase solúvel** e, como o próprio nome indica, estimula e aumenta a sensibilidade do recetor da guanilato ciclase ao óxido nítrico, um vasodilatador pulmonar. Estudos com este agente em doentes com CTEPH

inoperável (Classe funcional II a III da OMS; doença ligeira a moderada) relataram melhoria da capacidade de exercício e da hemodinâmica pulmonar.⁷⁰⁻⁷³

Um ensaio multicentrado, aleatorizado, controlado com placebo estudou 261 doentes com CTEPH inoperável (189 doentes) ou com hipertensão pulmonar persistente (72 doentes) após tromboendarterectomia pulmonar (CHEST-1).⁷² Comparado com o placebo, os doentes com riociguat (0,5 a 2,5 mg três vezes por dia durante 16 semanas) apresentaram melhoria na prova de marcha 6 minutos (aumento de 39 m versus diminuição de 6 m) e na resistência vascular pulmonar. Este fármaco teve um perfil de segurança favorável, sem diferenças relatadas entre os dois efeitos adversos graves mais comuns: falência ventricular direita (3%) e síncope (2 a 3%). Um estudo extensivo de seguimento a longo-prazo (CHEST-2) relatou que terapia prolongada até dois anos com riociguat resultou num perfil de segurança e eficácia semelhante.^{74,75}

Em relação aos **inibidores da fosfodiesterase 5**, foi realizado um ensaio duplo-cego, controlado por placebo, em que 19 doentes com CTEPH inoperável foram aleatoriamente designados para a toma sildenafil oral ou placebo.⁷⁶ Às 12 semanas, o grupo que estava sob o sildenafil obteve uma melhoria de classe funcional da OMS e diminuição na resistência vascular pulmonar, mas não havia diferença na capacidade de exercício. Ao grupo controlo, posteriormente, foi fornecido sildenafil e fez-se seguimento após 12 meses. Nessa altura, os doentes obtiveram uma melhoria da capacidade de exercício, dos sintomas e da resistência vascular pulmonar, em comparação ao início do estudo.

Um pequeno número de estudos declarou benefícios dos **prostanóides** para pacientes com CTEPH inoperável.⁷⁷⁻⁸⁴ Um estudo de coorte retrospectivo avaliou os efeitos do epoprostenol em 27 doentes com CTEPH inoperável, classe funcional III a IV da NYHA (doença moderada a grave). Comparado com os valores base, 3 meses após a infusão de epoprostenol, houve diminuição da resistência vascular periférica e da pressão da artéria pulmonar, assim como uma melhoria na capacidade de exercício. Quase metade dos doentes tiveram uma melhoria na classe funcional da NYHA.⁸⁰ Num outro ensaio, não controlado, com 28 doentes com CTEPH grave inoperável que foram tratados com treprostinil subcutâneo, a sobrevida a 5 anos foi de 53%, comparado com

os 16% de controlos históricos.⁸¹ O cateterismo cardíaco direito de 19 doentes após 20 meses de terapia revelou melhoria da resistência vascular pulmonar. O Iloprostol foi estudado num ensaio onde 203 doentes com hipertensão pulmonar (57 dos quais tinham CTEPH inoperável) receberam, aleatoriamente, o fármaco inalado ou o placebo durante 12 semanas.⁸² O Iloprostol inalado melhorou a capacidade de exercício, a classe funcional NYHA, a hemodinâmica, os sintomas e a qualidade de vida.

Agradecimentos

À Dr^a. Susana Martins, pelos conhecimentos transmitidos, e pela sua disponibilidade para me apoiar e orientar neste trabalho.

Bibliografia

1. Simonneau G, Gatzoulis MA, Adatia I, et al. Updated clinical classification of pulmonary hypertension. *J Am Coll Cardiol.* 2013;62(25 SUPPL.). doi:10.1016/j.jacc.2013.10.029.
2. Jenkins D, Mayer E, Screaton N, Madani M. State-of-the-art chronic thromboembolic pulmonary hypertension diagnosis and management. *Eur Respir Rev.* 2012;21(123):32-39. doi:10.1183/09059180.00009211.
3. Piazza G, Goldhaber SZ. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Semin Thromb Hemost.* 2005:351-360.
4. Fernandes T, Planquette B, Sanchez O, Morris T. From acute to chronic thromboembolic disease. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(4):S207-S214. doi:10.1513/AnnalsATS.201509-619AS.
5. Klok FA, Kralingen KW Van, Dijk APJ Van, Heyning FH, Vliegen HW, Huisman M V. Original Articles Prospective cardiopulmonary screening program to detect chronic thromboembolic pulmonary hypertension in patients after acute pulmonary embolism. 2010;95(6):970-975. doi:10.3324/haematol.2009.018960.
6. Pengo V, Lensing AWA, Prins MH, et al. Incidence of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension after Pulmonary Embolism. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2257-2264. doi:10.1056/NEJMoa032274.
7. Klok FA, Dzikowska-Diduch O, Kostrubiec M, et al. Derivation of a clinical prediction score for chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism. *J Thromb Haemost.* 2016;14(1):121-128. doi:10.1111/jth.13175.
8. Ende-Verhaar YM, Cannegieter SC, Vonk Noordegraaf A, et al. Incidence of chronic thromboembolic pulmonary hypertension after acute pulmonary embolism: a contemporary view of the published literature. *Eur Respir J.* 2017;49(2). <http://erj.ersjournals.com/content/49/2/1601792.abstract>.
9. Konstantinides S V, Vicaut E, Danays T, et al. Impact of Thrombolytic Therapy on the Long-Term Outcome of Intermediate-Risk Pulmonary Embolism. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(12):1536-1544. doi:https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.12.039.
10. Baptista R, Meireles J, Agapito A, et al. Pulmonary hypertension in Portugal:

- First data from a nationwide registry. *Biomed Res Int.* 2013;2013. doi:10.1155/2013/489574.
11. Lang IM, Pesavento R, Bonderman D, Yuan JX-J. Risk factors and basic mechanisms of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a current understanding. *Eur Respir J.* 2013;41(2):462-468. doi:10.1183/09031936.00049312.
 12. Diana Bonderman, Peter L. Turecek, Johannes Jakowitsch, Ansgar Weltermann, Christopher Adlbrecht, Barbara Schneider, Meinhard Kneussl, Lewis J. Rubin, Paul A. Kyrle, Walter Klepetko, Gerald Maurer IML. High prevalence of elevated clotting factor VIII in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Thromb Haemost.* 2003;90(3):367-556.
 13. Kyrle PA, Minar E, Hirschl M, et al. High Plasma Levels of Factor VIII and the Risk of Recurrent Venous Thromboembolism. *N Engl J Med.* 2000;343(7):457-462. doi:10.1056/NEJM200008173430702.
 14. Auger WR, Permpikul P, Moser KM. Lupus anticoagulant, heparin use, and thrombocytopenia in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A preliminary report. *Am J Med.* 1995;99(4):392-396. doi:10.1016/S0002-9343(99)80187-9.
 15. Wolf M, Boyer-Neumann C, Parent F, et al. Thrombotic risk factors in pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2000;15:395-399. doi:10.1034/j.1399-3003.2000.15b28.x.
 16. Lang IM, Madani M. Update on chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2014;130(6):508-518. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.114.009309.
 17. Hoeper MM, Mayer E, Simonneau G, Rubin LJ. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Circulation.* 2006;113(16):2011 LP-2020. <http://circ.ahajournals.org/content/113/16/2011.abstract>.
 18. Klok F a, Huisman M V. Epidemiology and management of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Neth J Med.* 2010;68(9):347-351.
 19. Moser KM, Auger WR, Fedullo PF. Chronic major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 1990;81(6):1735 LP-1743. <http://circ.ahajournals.org/content/81/6/1735.abstract>.
 20. Morris TA, Auger WR, Ysrael MZ, et al. Parenchymal scarring is associated with restrictive spirometric defects in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1996;110(2):399-403.

doi:10.1378/chest.110.2.399.

21. Tunariu N, Gibbs SJR, Win Z, et al. Ventilation-Perfusion Scintigraphy Is More Sensitive than Multidetector CTPA in Detecting Chronic Thromboembolic Pulmonary Disease as a Treatable Cause of Pulmonary Hypertension. *J Nucl Med.* 2007;48(5):680-684. doi:10.2967/jnumed.106.039438.
22. Fishman AJ, Moser KM, Fedullo PF. Perfusion lung scans vs pulmonary angiography in evaluation of suspected primary pulmonary hypertension. *Chest.* 1983;84(6):679-683. doi:10.1378/chest.84.6.679.
23. Ryan KL, Fedullo PF, Davis GB, Vasquez TE, Moser KM. Perfusion scan findings understate the severity of angiographic and hemodynamic compromise in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1988;93(6):1180-1185. doi:10.1378/chest.93.6.1180.
24. NICOD P, PETERSON K, LEVINE M, al et. Pulmonary angiography in severe chronic pulmonary hypertension. *Ann Intern Med.* 1987;107(4):565-568. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-107-4-565>.
25. Skoro-Sajer N, Hack N, Sadushi-Koliçi R, et al. Pulmonary vascular reactivity and prognosis in patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension a pilot study. *Circulation.* 2009;119(2):298-305. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.108.794610.
26. Kawakami T, Ogawa A, Miyaji K, et al. Novel Angiographic Classification of Each Vascular Lesion in Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension Based on Selective Angiogram and Results of Balloon Pulmonary Angioplasty. *Circ Cardiovasc Interv.* 2016;9(10):1-9. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.115.003318.
27. King MA, Bergin J. Chronic Thromboembolic CT Findings. 1998;(April):955-960.
28. Bergin CJ, Sirlin CB, Hauschildt JP, et al. Chronic thromboembolism: diagnosis with helical CT and MR imaging with angiographic and surgical correlation. *Radiology.* 1997;204(3):695-702. doi:10.1148/radiology.204.3.9280245.
29. Rajaram S, Swift AJ, Telfer A, et al. 3D contrast-enhanced lung perfusion MRI is an effective screening tool for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Results from the ASPIRE Registry. *Thorax.* 2013;68(7):677-678. doi:10.1136/thoraxjnl-2012-203020.
30. Fedullo P, Kerr KM, Kim NH, Auger WR. Chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(12):1605-1613.

doi:10.1164/rccm.201011-1854CI.

31. Thistlethwaite PA, Kaneko K, Madani MM, Jamieson SW. Technique and Outcomes of Pulmonary Endarterectomy Surgery. 2008;14(5).
32. Bergin CJ, Sirlin C, Deutsch R, et al. Predictors of patient response to pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Roentgenol.* 2000;174(2):509-515. doi:10.2214/ajr.174.2.1740509.
33. Fedullo PF, Auger WR, Dembitsky WP. Postoperative Management of the Patient Undergoing Pulmonary Thromboendarterectomy. *Semin Thorac Cardiovasc Surg.* 1999;11(2):172-178. doi:10.1016/S1043-0679(99)70010-9.
34. Kearon C, Akl EA, Comerota AJ, et al. Antithrombotic therapy for VTE disease: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2012;141(2 SUPPL.):e419S-e496S. doi:10.1378/chest.11-2301.
35. Olman MA, Auger WR, Fedullo PF, Moser KM. Pulmonary vascular steal in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest.* 1990;98(6):1430-1434. doi:10.1378/chest.98.6.1430.
36. Moser KM, Metersky ML, Auger WR, Fedullo PF. Resolution of vascular steal after pulmonary thromboendarterectomy. *Chest.* 1993;104(5):1441-1444. doi:10.1378/chest.104.5.1441.
37. Levinson RM, Shure D MK. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary artery thromboendarterectomy. *Am Rev Respir Dis.* 1986;134:1241.
38. Lee KC, Cho YL LS. Reperfusion pulmonary edema after pulmonary endarterectomy. *Acta Anaesthesiol Sin.* 2001;39(2):97.
39. Inami T, Kataoka M, Shimura N, et al. Pulmonary edema predictive scoring index (PEPSI), a new index to predict risk of reperfusion pulmonary edema and improvement of hemodynamics in percutaneous transluminal pulmonary angioplasty. *JACC Cardiovasc Interv.* 2013;6(7):725-736. doi:10.1016/j.jcin.2013.03.009.
40. Pinelli G, Mertes PM, Carteaux JP, et al. Inhaled nitric oxide as an adjunct to pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg.* 1996;61(1):227-229. doi:10.1016/0003-4975(95)00775-X.
41. Imanaka H, Miyano H, Takeuchi M, Kumon K, Ando M. Effects of nitric oxide inhalation after pulmonary thromboendarterectomy for chronic pulmonary thromboembolism. *Chest.* 2000;118(1):39-46. doi:10.1378/chest.118.1.39.

42. Condliffe R, Kiely DG, Gibbs JSR, et al. Improved outcomes in medically and surgically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;177(10):1122-1127. doi:10.1164/rccm.200712-1841OC.
43. Mo M, Kapelanski DP, Mitruka SN, et al. Reoperative pulmonary thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surg*. 1999;68(5):1770-1777. doi:10.1016/S0003-4975(99)01043-7.
44. Jamieson SW, Kapelanski DP, Sakakibara N, et al. Pulmonary Endarterectomy: Experience and Lessons Learned in 1,500 Cases. *Ann Thorac Surg*. 2003;76(5):1457-1464. doi:10.1016/S0003-4975(03)00828-2.
45. Korsholm K, Andersen A, Mellekjær S, et al. Results from more than 20 years of surgical pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension in Denmark. *Eur J Cardio-Thoracic Surg*. 2017;52(4):704-709. <http://dx.doi.org/10.1093/ejcts/ezx182>.
46. KM M, PO D, PETERSON K, et al. Thromboendarterectomy for chronic, major-vessel thromboembolic pulmonary hypertension: Immediate and long-term results in 42 patients. *Ann Intern Med*. 1987;107(4):560-564. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-107-4-560>.
47. Skoro-Sajer N, Marta G, Gerges C, et al. Surgical specimens, haemodynamics and long-term outcomes after pulmonary endarterectomy. *Thorax*. 2014;69(2):116-122. doi:10.1136/thoraxjnl-2013-203746.
48. KM M, RG S, UTLEY J, PO D. Chronic thrombotic obstruction of major pulmonary arteries: Results of thromboendarterectomy in 15 patients. *Ann Intern Med*. 1983;99(3):299-305. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-99-3-299>.
49. Auger WR, Fedullo PF. Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Crit Care*. 2009;1(212):471-483. doi:10.1055/s-0029-1233316.
50. Dittrich HC, Nicod PH, Chow LC, Chappuis FP, Moser KM, Peterson KL. Early changes of right heart geometry after pulmonary thromboendarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 1988;11(5):937-943. doi:10.1016/S0735-1097(98)90049-3.
51. Sadeghi HM, Kimura BJ, Raisinghani A, et al. Does lowering pulmonary arterial pressure eliminate severe functional tricuspid regurgitation? Insights from pulmonary thromboendarterectomy. *J Am Coll Cardiol*. 2004;44(1):126-132. doi:10.1016/j.jacc.2003.12.058.
52. Casaclang-Verzosa G, McCully RB, Oh JK, Miller FA, McGregor CGA. Effects of Pulmonary Thromboendarterectomy on Right-Sided Echocardiographic Parameters in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension.

- Mayo Clin Proc.* 2006;81(6):777-782. doi:<https://doi.org/10.4065/81.6.777>.
53. Corsico AG, D'Armini AM, Cerveri I, et al. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(4):419-424. doi:10.1164/rccm.200801-101OC.
 54. Cannon JE, Su L, Kiely DG, et al. Dynamic risk stratification of patient long-term outcome after pulmonary Endarterectomy: Results from the United Kingdom national cohort. *Circulation.* 2016;133(18):1761-1771. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019470.
 55. C.J. A, W.R. A, P.F. F, et al. Long-term outcome after pulmonary thromboendarterectomy. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(2):523-528. <http://www.embase.com/search/results?subaction=viewrecord&from=export&id=L29380667%5Cnhttp://sfx.library.uu.nl/utrecht?sid=EMBASE&issn=1073449X&id=doi:&atitle=Long-term+outcome+after+pulmonary+thromboendarterectomy&stitle=Am.+J.+Respir.+Crit.+Care+Med.&ti>.
 56. Bonderman D, Skoro-Sajer N, Jakowitsch J, et al. Predictors of outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2007;115(16):2153-2158. doi:10.1161/CIRCULATIONAHA.106.661041.
 57. Thistlethwaite PA, Kemp A, Du L, Madani MM, Jamieson SW, Fullerton DA. Outcomes of pulmonary endarterectomy for treatment of extreme thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2006;131(2):307-313. doi:10.1016/j.jtcvs.2005.07.033.
 58. Freed DH, Thomson BM, Berman M, et al. Survival after pulmonary thromboendarterectomy: Effect of residual pulmonary hypertension. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2011;141(2):383-387. doi:10.1016/j.jtcvs.2009.12.056.
 59. J.A. F, S.Z. G, J.E. L, S.M. F. Balloon pulmonary angioplasty for treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circulation.* 2001;103(1):10-13. doi:10.1161/01.CIR.103.1.10.
 60. Mizoguchi H, Ogawa A, Munemasa M, Mikouchi H, Ito H, Matsubara H. Refined balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):748-755. doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971077.
 61. Kataoka M, Inami T, Hayashida K, et al. Percutaneous transluminal pulmonary angioplasty for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ Cardiovasc Interv.* 2012;5(6):756-762.

doi:10.1161/CIRCINTERVENTIONS.112.971390.

62. Andreassen AK, Ragnarsson A, Gude E, Geiran O, Andersen R. Balloon pulmonary angioplasty in patients with inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Heart*. 2013;99(19):1415-1420. doi:10.1136/heartjnl-2012-303549.
63. Akizuki M, Serizawa N, Ueno A, Adachi T, Hagiwara N. Effect of Balloon Pulmonary Angioplasty on Respiratory Function in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Chest*. 2017;151(3):643-649. doi:10.1016/j.chest.2016.10.002.
64. Olsson KM, Wiedenroth CB, Kamp J-C, et al. Balloon pulmonary angioplasty for inoperable patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension: the initial German experience. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1602409. doi:10.1183/13993003.02409-2016.
65. Aiko Ogawa, MD, PhD; Toru Satoh, MD, PhD; Tetsuya Fukuda, MD P, Koichiro Sugimura, MD, PhD; Yoshihiro Fukumoto, MD, PhD; Noriaki Emoto, MD P, Norikazu Yamada, MD, PhD; Atsushi Yao, MD, PhD; Motomi Ando, MD P, Hitoshi Ogino, MD, PhD; Nobuhiro Tanabe, MD, PhD; Ichizo Tsujino, MD P, Masayuki Hanaoka, MD, PhD; Kenji Minatoya, MD, PhD; Hiroshi Ito, MD P, Hiromi Matsubara, MD P. Balloon Pulmonary Angioplasty for Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *Interv Cardiol Clin*. 2017;7(1):103-117. doi:10.1016/j.iccl.2017.09.003.
66. Hughes RJ, Jais X, Bonderman D, et al. The efficacy of bosentan in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension: A 1-year follow-up study. *Eur Respir J*. 2006;28(1):138-143. doi:10.1183/09031936.06.00135905.
67. Becattini C, Manina G, Busti C, Gennarini S, Agnelli G. Bosentan for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Findings from a systematic review and meta-analysis. *Thromb Res*. 2010;126(1):e51-e56. doi:10.1016/j.thromres.2010.01.007.
68. Jaïs X, D'Armini AM, Jansa P, et al. Bosentan for Treatment of Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. BENEFiT (Bosentan Effects in iNopErable Forms of chronIc Thromboembolic pulmonary hypertension), a Randomized, Placebo-Controlled Trial. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(25):2127-2134. doi:10.1016/j.jacc.2008.08.059.
69. Ghofrani HA, Simonneau G, D'Armini AM, et al. Macitentan for the treatment of inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension (MERIT-1): results from the multicentre, phase 2, randomised, double-blind, placebo-

- controlled study. *Lancet Respir Med*. 2017;5(10):785-794. doi:10.1016/S2213-2600(17)30305-3.
70. Ghofrani HA, Hoeper MM, Halank M, et al. Riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension and pulmonary arterial hypertension: A phase II study. *Eur Respir J*. 2010;36(4):792-799. doi:10.1183/09031936.00182909.
71. Frey R, Mück W, Unger S, Artmeier-Brandt U, Weimann G, Wensing G. Single-dose pharmacokinetics, pharmacodynamics, tolerability, and safety of the soluble guanylate cyclase stimulator BAY 63-2521: An ascending-dose study in healthy male volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2008;48(8):926-934. doi:10.1177/0091270008319793.
72. Ghofrani H-A, D'Armini AM, Grimminger F, et al. Riociguat for the Treatment of Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2013;369(4):319-329. doi:10.1056/NEJMoa1209657.
73. Wardle AJ, SeaGER MJ, Wardle R, Tulloh RMR GJ. Guanylate cyclase stimulators for pulmonary hypertension (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;(8):2-5. doi:10.1002/14651858.CD011205.pub2.www.cochranelibrary.com.
74. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani H-A, et al. Riociguat for the treatment of chronic thromboembolic pulmonary hypertension: a long-term extension study (CHEST-2). *Eur Respir J*. 2015;45(5):1293-1302. doi:10.1183/09031936.00087114.
75. Simonneau G, D'Armini AM, Ghofrani HA, et al. Predictors of long-term outcomes in patients treated with riociguat for chronic thromboembolic pulmonary hypertension: Data from the CHEST-2 open-label, randomised, long-term extension trial. *Lancet Respir Med*. 2016;4(5):372-380. doi:10.1016/S2213-2600(16)30022-4.
76. Suntharalingam J, Treacy CM, Doughty NJ, et al. Long-term use of sildenafil in inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest*. 2008;134(2):229-236. doi:10.1378/chest.07-2681.
77. Ghofrani H, Wiedemann R, Rose F, al et. COmbination therapy with oral sildenafil and inhaled iloprost for severe pulmonary hypertension. *Ann Intern Med*. 2002;136(7):515-522. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-136-7-200204020-00008>.
78. Bresser P, Fedullo PF, Auger WR, et al. Continuous intravenous epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hypertension Continuous intravenous

- epoprostenol for chronic thromboembolic pulmonary hyper- tension. *Eur Respir J*. 2004;23:595-600. doi:10.1183/09031936.04.00020004.
79. VV M, DE G, MM P, DM H, Rich S. Compassionate use of continuous prostacyclin in the management of secondary pulmonary hypertension: A case series. *Ann Intern Med*. 1999;130(9):740-743. <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-130-9-199905040-00014>.
80. Cabrol S, Souza R, Jais X, et al. Intravenous Epoprostenol in Inoperable Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension. *J Hear Lung Transplant*. 2007;26(4):357-362. doi:10.1016/j.healun.2006.12.014.
81. Skoro-sajer N, Bonderman D, Wiesbauer F, et al. Treprostinil for severe inoperable chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *J Thromb Haemost*. 2007;5(3):483-489. doi:10.1111/j.1538-7836.2007.02394.x.
82. Olschewski H, Simonneau G, Galiè N, et al. Inhaled Iloprost for Severe Pulmonary Hypertension. *N Engl J Med*. 2002;347(5):322-329. doi:10.1056/NEJMoa020204.
83. Kramm T, Eberle B, Krummenauer F, Guth S, Oelert H, Mayer E. Inhaled Iloprost in Patients With Chronic Thromboembolic Pulmonary Hypertension : Thromboendarterectomy. *Ann Thorac Surgery*. 2003;4975(3).
84. Krug S, Hammerschmidt S, Pankau H, Wirtz H, Seyfarth HJ. Acute improved hemodynamics following inhaled iloprost in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Respiration*. 2008;76(2):154-159. doi:10.1159/000107977.